

POWDERY PERNASAL COMPOSITIONS

Publication number: WO0012063 (A1)

Publication date: 2000-03-09

Inventor(s): DOHI MASAHIKO [JP]; UEJIMA YASUhide [JP]; FUJII TAKAO [JP] +

Applicant(s): TEIJIN LTD [JP]; DOHI MASAHIKO [JP]; UEJIMA YASUhide [JP]; FUJII TAKAO [JP] +

Classification:

- international: A61K9/00; A61K9/14; A61K9/00; A61K9/14; (IPC1-7); A61K47/36; A61K47/38; A61K9/14

- European: A61K9/00M14; A61K9/14H6

Application number: WO1998JP04559 19990824

Priority number(s): JP19980240241 19980826; JP19980261687 19980916

Also published as:

 EP1108423 (A1)
 EP1108423 (B1)
 US6835389 (B1)
 TW536410 (B)
 HK1038690 (A1)

more >>

Cited documents:

 JP10059841 (A)
 JP9291025 (A)
 JP6504539 (A)
 JP10114645 (A)

Abstract of WO 0012063 (A1)

Powdery pernasal compositions containing a drug having a particle diameter of less than 10 µm or a freeze-dried drug, a water-absorbing and hardly water-soluble base and a water-absorbing and gel-forming base. These compositions are excellent in drug absorbability.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 A61K 9/14, 47/36, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/12063</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月9日(09.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04559</p> <p>(22) 国際出願日 1999年8月24日(24.08.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/240241 1998年8月26日(26.08.98) JP 特願平10/261687 1998年9月16日(16.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 土肥雅彦(DOHI, Masahiko)[JP/JP] 上嶋康秀(UEJIMA, Yasuhide)[JP/JP] 藤井隆雄(FUJII, Takao)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ニーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: POWDERY PERNASAL COMPOSITIONS</p> <p>(54)発明の名称 粉末状経鼻投与用組成物</p> <p>(57) Abstract Powdery pernasal compositions containing a drug having a particle diameter of less than 10 μm or a freeze-dried drug, a water-absorbing and hardly water-soluble base and a water-absorbing and gel-forming base. These compositions are excellent in drug absorbability.</p>		

(57)要約

粒子径が $10\mu\text{m}$ 未満である薬物又は凍結乾燥した薬物、水吸収性でかつ水難溶性の基剤、及び水吸収性でかつゲル形成性の基剤を含んでなる粉末状経鼻投与用組成物が提供される。この組成物は優れた薬物吸収性を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レント	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE ジョージア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ギナ	MA モロッコ	TD チャド
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	HR クロアチア	MK マケドニア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HU ハンガリー	ML マリ	TR トルコ
CC 中央アフリカ	ID インドネシア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	IE アイルランド	MR モリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IL イスラエル	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IN インド	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IS アイスランド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IT イタリア	NL オランダ	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	JP 日本	NZ ニュージーランド	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	KE ケニア	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KG キルギスタン	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KR 韓国	RO ルーマニア	
DK デンマーク			

明 細 書

粉末状経鼻投与用組成物

発明の分野

本発明は、経鼻粘膜からの薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与用組成物に関する。更に詳しくは、特定の粒子径をもった薬物又は凍結乾燥された薬物、特定の種類及び組成の基剤を用いることにより、高い最高血中濃度を示すことのできる粉末状経鼻投与組成物に関する。

背景技術

例えば消炎ステロイド薬等の非ペプチド・蛋白質性薬物においては、1. 作用部位として鼻粘膜局所も対象になり得ること、2. 速効性が望まれること、3. 経口投与による吸収率が低いものがあること等の理由で、経鼻投与剤の開発が望まれている。

また、ペプチド・蛋白質性薬物の多くは、経口投与されても胃腸管内の蛋白質分解酵素により分解される等の理由で容易に体内吸収されない。そこで、これらの薬物を治療に使用するためには、注射により投与せざるを得ないことが多い。しかし注射は、苦痛や通院の必要性等により患者に負担をかけている。従って、経鼻投与剤のような注射に代る非侵襲的な投与方法の開発が望まれている。

経鼻投与は、薬物を鼻粘膜を通して循環血流に移行させる投与方法である。この経鼻投与は、例えば経皮投与、経眼投与、経直腸投与、経肺投与等とともに、非注射型の投与方法として精力的に研究されている。非注射型の投与方法のなかでも経鼻投与は投与もし易い。しかも鼻粘膜は皮膚、眼粘膜、直腸粘膜等と比較して血管系が

発達しているので、非注射型の投与方法のなかでも経鼻投与は薬物の吸収性に優れていると考えられる。そこで、一部の薬物については経鼻投与製剤として実用化されているものもある。また、経口投与に比べ血中への薬物の移行が速いので、経鼻投与によって注射投与なみの即効性を期待することもできる。しかしながら、薬物の鼻粘膜からの吸収性は、脂溶性等の薬物の物理的性質及び分子量等に依存する。一般的に、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、及び分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物等においては、それらの吸収性の低いことが指摘されている。そこで、これらの薬物の鼻粘膜からの吸収性を向上するための工夫が提案されている。

例えば、特公昭60-34925号公報には、セルロースエーテルと薬物とからなる持続性鼻腔用製剤について報告されている。

同公報の持続性鼻腔用製剤は、鼻粘膜に粘着し、徐々に長時間薬物を放出することを目的とした製剤であり、薬物を鼻粘膜から吸収させてその有効量を持続的に放出させたりすることが可能である。しかしながら、同公報の持続性鼻腔用製剤では、薬物の徐放に主眼が置かれているため、薬物の吸収を促進させるという機能が、必ずしも十分に備わっていないと考えられる。そして、具体的に好ましい薬物として例示されているものは、消炎ステロイド薬、鎮痛消炎薬、抗ヒスタミン薬および抗アレルギー作用を有する薬物等、全身血への吸収性よりもむしろ、局所での薬物濃度の維持が重要な薬物である。

従って同公報の持続性鼻腔用製剤では、水溶性の高い薬物や脂溶性の高い薬物、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物について、高い経鼻吸収率は認められにくいと思われる。そこで、これらの薬物を治療効果、治療効率の点から有効利用できる鼻粘膜投与用組成物の開発が強く望まれている。

また Nolte ら (Hormone Metabolic Research Vol.22, 170-174, 1991)、Bruce ら (Diabetic Medicine Vol.8, 366-370, 1991) は、グリコール酸ナトリウムもしくはタウロフシジン酸ナトリウムの吸収促進剤を含有させたインスリン経鼻投与製剤について報告している。しかし、これらの吸収促進剤は鼻粘膜への刺激性が問題になっており、実用化には至っていない。

一方、特公昭62-42888号公報には、ポリペプチド類と水吸収性でかつ水難溶性の基剤とからなる鼻粘膜からの吸収性に優れた粉末状経鼻投与組成物について報告されている。そして、かかる組成物が吸収促進剤を使用しなくとも、ポリペプチド類を経鼻吸収させることができることが報告されている。

しかしながら同公報の組成物の場合でも、ポリペプチド類の経鼻吸収率（経鼻投与後の血中濃度・時間曲線下面積(AUC)は未だ注射投与後のその10~20%を越えることはない。例えば、同公報の実施例4によると、家兎へのインスリン10単位投与時の最高血中濃度は $200 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下と同単位の注射投与の20%程度であり、またそのAUCから求めた吸収率は10%以下と推定される。

さらに同公報には、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に対して0.1~60重量%、特に好ましくは1~50重量%の割合で併用することが記載されている。

しかしながら、そのような併用の目的ないし効果としては、水吸収性でかつ水難溶性の基剤単独に比べての徐放効果（徐放性ないし持続性）のみしか記載されていない。

さらに、同公報には、ポリペプチド類に替えて非ペプチド・蛋白質性薬物を用いることについては全く記載されていない。

またさらに、同公報は、結晶セルロースを初めとする多数の水吸

収性でかつ水難溶性の基剤やヒドロキシプロピルセルロースを初めとする多数の水吸収性でかつ水易溶性の基剤を例示している。しかしながら、これらの基剤のうちの特定の種類、組成および粒度の基剤の組み合わせが、ペプチド・蛋白質性薬物および非ペプチド・蛋白質性薬物について、優れた最高血中濃度を示す粉末状経鼻投与組成物を提供できることについては全く記載していない。

その上、同公報においては、良好な吸収性を示すに当たって組成物の粒子径の90重量%以上が10~250 μm にあることが重要であることを述べており、またその組成物の状態ならびに製法を考慮すると薬物（ここではポリペプチド類に限定されている）と基剤とが独立に存在しても良いとあり、この場合薬物の粒子径は10 μm 未満はないことが明らかであり、薬物の粒子径を10 μm 未満にすることにより、さらに優れた最高血中濃度を示す粉末状経鼻投与組成物を提供できることについても全く記載してはいない。

また、同公報においては、凍結乾燥したポリペプチドを利用できることを示唆しているが、ポリペプチドの多くはその安定性等の物性面から固体として存在させる場合には、凍結乾燥体とすることが当該分野に従事するものの間での常識であるためであり、ポリペプチドに比べ一般的に良好な安定性を示す非ペプチド・蛋白質性薬物を凍結乾燥して使用することや、ましてやそれを用いることにより経鼻投与した場合の最高血中濃度が上昇することなどについても全く記載してはいない。

特開平10-114645号公報には、吸着樹脂の粉末と、活性ペプチドとを含んで成る粉末状の経鼻投与剤が記載されており、活性ペプチドとして粒子径10 μm 以下のものを使用することに言及されている。この粒子径は、吸着樹脂への活性ペプチドの吸着をよくするために選択されたものである。この公報には、本発明の2種類の基剤を

所定の比率で併用することについては全く示唆されておらず、またその併用により吸収性が向上することも示唆されていない。

一般的に、ペプチド・蛋白質性薬物は高価である。また、吸収率が低いと血中濃度のバラツキが大きいことになり期待された治療効果が安定して得られないことが多い。従って、より吸収率の高いペプチド・蛋白質性薬物の経鼻投与用組成物の提供が求められている。また、安全でかつ、より吸収率の高い経鼻投与用組成物の提供が強く求められている。またさらに、より高い最高血中濃度を提供できる経鼻投与用組成物の提供が求められている。このことは非ペプチド・蛋白質性薬物でも同様である。

発明の開示

上述のように、薬物の経鼻投与は、投与方法として多々メリットがあるものの、吸収性、最高血中濃度などの点にまだ改善の余地がある。

本発明の目的は、薬物の吸収性に優れた経鼻投与組成物を提供することにある。

また本発明の目的は、薬物の吸収性、なかでもより高い最高血中濃度を示す経鼻投与組成物を提供することにある。

さらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についてもその吸収性に優れた、なかでもより高い最高血中濃度を示す経鼻投与組成物を提供することにある。

またさらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物意外の薬物や、非ペプチド・蛋白質性薬物などのもとと良好な経鼻吸収性を示す薬物についてもその吸収性のより優れた、なかでもより高い最高血中濃度を示す経鼻投与組成物を提供することにあ

る。

さらに本発明の目的は、これらの経鼻投与組成物において、安全な経鼻投与組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、特定の粒子径をもつ薬物又は凍結乾燥された薬物、並びに特定の種類及び組成の基剤を用いることにより、鼻粘膜からの吸収性の低かった薬物及び非ペプチド・蛋白質性薬物についても、その吸収性に優れた新規な粉末状経鼻投与組成物を提供できること、特に著しく高い最高血中濃度が得られる新規な粉末状経鼻投与組成物を提供できることを見出して、本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、（１）粒子径が $10\mu\text{m}$ 未満である薬物、（２）水吸収性でかつ水難溶性の基剤、及び（３）水吸収性でかつゲル形成性の基剤を含んで成る粉末状経鼻投与用組成物を提供するものである。

本発明はまた、（１）凍結乾燥した薬物、（２）水難溶性でかつ水吸収性の基剤、及び（３）水吸収性でかつゲル形成性の基剤を含んで成る粉末状経鼻投与用組成物を提供するものである。

発明の実施の形態

本発明の薬物としては、例えば非ペプチド・蛋白質性薬物およびペプチド・蛋白質性薬物を好ましいものとして挙げることができる。

本発明の非ペプチド・蛋白質性薬物としては、幅広く非ペプチド・蛋白質性薬物について利用可能である。その具体例としては、消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬、鎮痛消炎薬、鎮静剤、鬱病治療薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬

、抗不整脈薬、高血圧薬、抗不安薬、向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、筋弛緩薬、片頭痛薬および抗リウマチ薬等を挙げることができる。非ペプチド・蛋白質性薬物としては、これらからなる群より選ばれる1種または2種以上のものを用いることができる。なかでも、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、片頭痛薬および鎮痛薬からなる群より選ばれる1種または2種以上のものを好ましいものとして挙げることができる。

そのような非ペプチド・蛋白質性薬物として詳しくは、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モメタゾン、フルオコルチン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロールなどの消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬；アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、インドメタシンなどの鎮痛消炎薬；スコボラミンなどの鎮静剤；イミプラミンなどの鬱病治療薬；クロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去痰薬；ジフェンヒドラミン、トリプロリジン、イソチベンジル、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；アンレキサノクス、アゼラスチン、オザクレル、トラニラスト、ケトチフェン等の抗アレルギー薬；オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミド、シサプリド、ドンペリドン等の制吐薬；ロチゾラム、メラトニン等の催眠導入薬；シアノコバラミン、メコバラミン等のビタミン剤；エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、テストステロン等の性ステロイドホルモン薬；タモキシフェン、テガフル等の抗腫瘍薬；プロプラノロール、アテノ

ロール等の抗不整脈薬；ニカルジピン等の高血圧薬；ジアゼパム等の抗不安薬；ニトラゼパム等の向精神薬；シメチジン、ラニチジン等の抗潰瘍薬；ドパミン等の強心薬；モルヒネ、ブプレノルフィン等の鎮痛薬；オキシトロピウム、オザクレル等の気管支拡張薬；マジンドール等の肥満治療薬；ペラプロスト、カルバシクリン等の血小板凝集抑制薬；アカルボース、ソルビニール等の糖尿病薬；ピナベリウム、イナベリゾン等の筋弛緩薬；エルゴタミン、イミグラン、アルニジタンなどの片頭痛薬；アクトリット、プラトニン等の抗リウマチ薬等からなる群より選ばれる1種または2種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物を挙げることができる。

また本発明のペプチド・蛋白質性薬物としては、その分子量が30,000以内であるものが好ましい。分子量30,000以内のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、パゾプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インスリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インスリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、インターロイキン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、及びアンギオテンシン類等を挙げることができる。本発明のペプチド・蛋白質性薬物としては、これら具体例からなる群から選ばれる1種または2種以上のものを用いることができる。

本発明の1つの態様において薬物の粒子径は10 μ m未満である。

しかしながら、あまりにも微粉の薬物では、吸収促進効果は認められるものの、飛散性などのため製剤上の取り扱いが難しくなるとい
う問題が生じることがあり、好ましい薬物の粒子径は $0.5\mu\text{m}$ 以上
 $10\mu\text{m}$ 未満である。

また薬物の粒子径を $10\mu\text{m}$ にする方法としては、乳鉢などによる
押し付け型の粉碎、遠心粉碎機などによる回転衝突型の粉碎の他、
噴霧乾燥、凍結乾燥機などによる方法などが挙げられる。

本発明のもう 1 つの態様においては、凍結乾燥した薬物を使用す
る。本発明において薬物を凍結乾燥する方法としては、薬物を単に
精製水などの水性媒体に溶解させ凍結乾燥する方法の他、薬物の溶
解性が低い場合には、添加剤により pH を調整したり、界面活性剤な
どの可溶化剤を添加した後に凍結乾燥する方法などが挙げられる。
その際、凍結乾燥の条件としては、(1) 凍結乾燥させる薬物の溶
液の濃度が、室温でのその溶媒中の飽和溶解度からその $1/5$ の範
囲にあり、(2) 薬物溶液を $-20^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$ まで $0.5^{\circ}\text{C}/\text{hr}$ 以上の
速度で冷却、凍結させ、(3) 真空まで減圧後、(4) $5^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$
まで $2.0^{\circ}\text{C}/\text{hr}$ 以下の速度で加温し、(5) $5^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ を保持した
まま、一次乾燥の時間を $6 \sim 10$ 時間とり、(6) 室温 $+/-5^{\circ}\text{C}$ ま
で再び加温し、(7) 二次乾燥を行うことが好ましい。これらの条
件を満たすことにより、本発明の効果を十分に高めることができる。
。

本発明の水吸収性でかつゲル形成性の基剤（以下、ゲル形成性基
剤ということがある）は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロ
キシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエ
チルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムから
なる群から選ばれる 1 種または 2 種以上の基剤である。

これらのなかでも本発明のゲル形成性基剤としては、ヒドロキシ

ブロピルセルロース、ヒドロキシブロピルメチルセルロース、メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種または2種以上のものが好ましく、なかでも特にヒドロキシブロピルセルロースを好ましいものとしてあげることができる。

またヒドロキシブロピルセルロースは、その2%水溶液の粘度が150~4,000cpsであるのが好ましい。ここでいう粘度とは、動粘度のことであり、キャノン-フェンスケ、キャノン-フェンスケ不透明液用、ウペローデ、オストワルドなどの粘度計により測定される。なかでもウペローデ粘度計による測定が精度が高く好ましい。本明細書に記載の粘度値は、37℃の環境下において、柴田科学機械工学社製のウペローデ粘度計により求めたものである。

ヒドロキシブロピルセルロースにはこれより低粘度のものもあるが、150cpsよりも低粘度のものを使用した場合には、本発明の最高血中濃度の上昇効果は必ずしも十分でないことがある。

また本発明の組成物を構成するゲル形成性基剤は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10~350 μm の範囲にあることが好ましく、さらにはその90重量%以上の粒子の平均粒子径が20~250 μm の範囲にある場合が、高い吸収、血中濃度の上昇につながり好ましい。さらに好ましくはその90重量%以上の粒子の平均粒子径が60~110 μm の範囲にある場合であり、このように本発明の組成物を構成するゲル形成性基剤の粒子径を細かく限定することにより、本発明の効果をさらに高めることができる。

本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤には、水吸収性でかつ水不溶性の基剤も含まれるものとし（以下、水難溶性基剤ということがある）、該水難溶性基剤は、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラ

チン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、キトサン、デキストリン、カオリン、含水二酸化珪素、コロイド状二酸化珪素、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ベントナイト、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸、水素カルシウム、およびタルクからなる群から選ばれる１種または２種以上の基剤である。

これらのなかでも本発明の水難溶性基剤としては、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、キチン、キトサン、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、および、沈降炭酸カルシウムからなる群から選ばれる１種または２種以上のものが好ましく、なかでも特に結晶セルロースを好ましいものとしてあげることができる。

また本発明の組成物を構成する水難溶性基剤は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10~350 μm の範囲にあることが好ましく、さらにはその90重量%以上の粒子の平均粒子径が20~250 μm の範囲にある場合が、高い吸収、血中濃度の上昇につながり好ましい。さらに好ましくはその90重量%以上の粒子の平均粒子径が38~150 μm の範囲にある場合であり、このように本発明の組成物を構成する水難溶性基剤の粒子径を細かく限定することにより、本発明の効果をさらに高めることができる。

本発明のゲル形成性基剤と水難溶性基剤の好ましい組み合わせとしては、上記のようなそれぞれの好適例同志の組み合わせが挙げられる、特に好ましい組み合わせとしてはゲル形成性基剤としてのヒ

ドロキシプロピルセルロースと水難溶性基剤として結晶セルロースを挙げることができる。またその際のそれぞれの粒子径としては、水難溶性基剤は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が60~150 μm の範囲であり、ゲル形成性基剤は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が38~110 μm の範囲であることが特に好ましい例としてあげることができる。

本発明で使用されるゲル形成性基剤と水難溶性基剤との量の関係は該水難溶性でかつ水吸収性の基剤と該ゲル形成性基剤の混合比が、重量比で99:1~65:35の範囲であることが、高い吸収ならびに血中濃度を得ることができるので好ましい。

なかでもゲル形成性基剤の量は本発明の薬物の種類にも依存するので、薬物が非ペプチド・蛋白質性薬物の場合には、該水難溶性でかつ水吸収性の基剤と該ゲル形成性基剤の混合比が、重量比で90:10~65:35の範囲であることが、最高血中濃度の上昇効果につながり好ましい。また本発明の薬物がペプチド・蛋白質性薬物の場合に、さらに分子量に依存してゲル形成性基剤の好適な量は細分される。ペプチド・蛋白質性薬物の分子量が500以上~1,500未満の場合には、該水難溶性でかつ水吸収性の基剤と該ゲル形成性基剤の混合比が、重量比で95:5~70:30の範囲であることが、最高血中濃度の顕著な上昇効果につながるので好ましい。また、ペプチド・蛋白質性薬物の分子量が1,500以上~30,000以内の場合には、該水難溶性でかつ水吸収性の基剤と該ゲル形成性基剤の混合比が、重量比で95:5~80:20の範囲であることが、最高血中濃度の顕著な上昇効果につながるので好ましい。

尚、上述の分子量が500以上~1,500未満のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えばバゾプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オ

キシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、およびブラジキニン誘導体類を挙げることができる。また分子量 1,500以上～30,000以内のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えばカルシトニン類、インスリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インスリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類等を挙げることができる。

本発明の組成物は、例えば、以下のような製造方法によって製造される。

まず、本発明の1つの態様によれば、粒子径が10 μ m未満の薬物を、水難溶性基剤に機械的に混合する。他方、本発明の第2の態様によれば、予め薬物を水溶液にし凍結乾燥させ、この凍結乾燥した薬物を水難溶性基剤に機械的に混合する。

次いで、上記の第1の態様又は第2の態様のいずれかの方法により得られた混合物に、ゲル形成性基剤を機械的に混合する。ここで機械的混合とはハイスピードミキサーのような容器固定型の混合機やV型混合機のような回転型の混合機による混合を示し、特に水難溶性基剤と薬物を混合する場合、容器固定型の混合機による混合が本発明の効果を顕著に高めるので好ましい。さらにこの後のゲル形成性基剤との混合では容器固定型の混合機を用いることにより本発明の効果を顕著に高められるので好ましい。

ここで、容器固定型の混合機とは、万能混合機、リボンミキサー、自動乳鉢、ボールミル等やその他の混合機であるハイスピードミ

キサー、パワフルオートミキサー等のほか、乳鉢による手動の押しつけ混合をも含む。また容器回転型の混合機とはV型混合機、クロスロータリーミキサー、二重円錐型混合機等である。

なお、本発明の水難溶性基剤及びゲル形成性基剤としては、本発明の目的に反しない限り、前記特定の性質を有し特定の種類の基剤からなる、例えばスターチ、結晶セルロース等の経鼻投与用粉状組成物に用いることのできる基剤として公知の、ミクロスフェアを使用することができ、その場合にはその粒子の粒径として、好ましくは上記の水難溶性基剤及びゲル形成性基剤の粒子径と同様の数値範囲のもの、例えば10～150 μm のものを使用するのが好ましい。

なお本発明で使用される薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物、疾患の種類や程度、患者の年齢や体重等に応じて決めることができる。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

また本発明の組成物の薬物と、基剤（水難溶性基剤とゲル形成性基剤の量の和）の量は、鼻腔に適用できる粉の量に限界があり、さらには薬物の治療必要量に依存してくるので一概に限定できないが、薬物1重量に対し同量以上が好ましく、特に好ましくは薬物1重量に対し5重量以上、さらに好ましくは10重量以上である。

また、本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の滑沢剤、結合剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯臭剤等を添加してもよい。滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス等が；結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン等が；希釈剤としては、例えばデンプン、乳糖等が；着色剤としては、例えば赤色2号等が；保存剤としては、アスコルビン酸等が；防腐剤としては、例えばバラオキシ安息香酸エステル類等が；矯臭剤としては、

例えばメントール等が挙げられる。

また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。そのような形態としては、本発明の組成物を投与単位ごとに充填したカプセル剤があり、これを適当な投与器により鼻腔内に噴霧する。

また、投与単位量の本発明の組成物もしくは複数回分の投与単位量の本発明の組成物を、適当な容器に収納し、投与操作時に投与単位量の本発明の組成物を、単回投与もしくは分割投与してもよい。産業上の利用可能性

かくして本発明により、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についても、鼻腔からの吸収性に優れ、最高血中濃度が従来の経鼻投与組成物よりも著しく増加された、粉末状経鼻投与組成物が提供される。

このような本発明の投与組成物により、高価なペプチド・蛋白質性薬物だけでなく非ペプチド・蛋白質性薬物についても、従来と同様の使用量でも、より著しく高い最高血中濃度を得ることが可能となる。従って、薬物の使用量を低減することができる。更に、血中濃度のバラツキを小さくして、所望の治療効果を安定して得ることができる。

さらに本発明の組成物は、従来の粉末状経鼻投与組成物と同様に薬物の吸収性（血中濃度の持続性）にも優れ、刺激性のある吸収促進剤などを特に用いる必要がなく安全で、所望の治療効果を安定して得られることが予想される。

従って、本発明は、非注射型の薬物の投与による薬物療法にとっても極めて高い意義があるものとする。

実施例

以下に本発明を実施例により説明する。これらは本発明を何ら限

定するものではない。

以下の実施例等において結晶セルロースを微結晶セルロースと表現し、CCと略記することがある。またヒドロキシプロピルセルロースを HPCと略記することがある。

実施例 1～2 および比較例 1～4

鎮痛薬の一つである塩酸ブプレノルフィン（マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$ ）を乳鉢上ですりつぶし、その平均粒子径を $5\mu\text{m}$ となるようにしたもの 4mg に、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101） 180mg もしくは 160mg を加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H） 20mg もしくは 40mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16mg を加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した（実施例 1～2）。

また比較の為塩酸ブプレノルフィン（マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$ ）を乳鉢上ですりつぶし、その平均粒子径を $5\mu\text{m}$ となるようにしたもの 4mg に、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101） 110mg もしくは 80mg を加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H） 90mg もしくは 120mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16mg を加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した（比較例 1～2）。

さらに比較の為、塩酸ブプレノルフィン（マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$ ）をそのまま 4mg とり、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101） 180mg もしくは 160mg を加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H） 20mg もしくは 40mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16mg を加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した（

比較例 3 ～ 4)。

このとき、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を63～150 μm としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を10～100 μm としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎（体重 2.5～3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて組成物の投与量が、8 mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中塩酸ブプレノルフィンを経験法により測定した。結果を表1に示す。

塩酸ブプレノルフィンの粒子径が10 μm 以下であり、また水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該ゲル形成性基剤である HPCの混合比が、重量比で99：1～65：35の範囲の場合に、粒子径が65 μm （比較例 3 ～ 4）や、水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該ゲル形成性基剤である HPCの混合比が55：45、40：60（比較例 1 ～ 2）よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 1

各組成物投与後の塩酸ブプレノルフィン血中濃度の時間変化
(ng/ml)

	CC	HPC	粒子径	15分	30分	60分	90分
実施例 1	90	10	5 μ m	6.4	5.0	3.2	1.8
実施例 2	80	20	5 μ m	4.7	3.3	3.0	1.0
比較例 1	55	45	5 μ m	1.0	1.2	0.8	0.6
比較例 2	40	60	5 μ m	0.9	0.8	0.7	0.5
比較例 3	90	10	65 μ m	0.5	1.0	0.4	0.2
比較例 4	80	20	65 μ m	0.1	0.2	0.1	0

注) 表中、CC及び HPCは重量比を示す。

実施例 3～4 および比較例 5～8

ペプチド・蛋白質性薬物の一つであるサケカルシトニン（マリンクロット社製、米国、平均粒子径 2 μ m）を20mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）19000mgもしくは 18000mgを加えハイスピードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）1000mgもしくは2000mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム16mgを加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した（実施例 3～4）。

また比較の為サケカルシトニン（マリンクロット社製、米国、平均粒子径 2 μ m）を20mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）10000mgもしくは8000mgを加えハイスピードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）10000mgもしくは 12000mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム16mgを加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した（比較例 5～6）。

さらに比較の為、サケカルシトニン（マリンクロット社製、米国

、平均粒子径 $2\text{ }\mu\text{m}$) を圧縮し、その平均粒子径が $15\text{ }\mu\text{m}$ となるように調製し、これを 20mg に、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) 19000mg もしくは 18000mg を加えハイスピードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) 1000mg もしくは 2000mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 16mg を加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した (比較例 7 ~ 8)。

このとき、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) は、その 90 重量 % 以上の粒子の平均粒子径を $63\sim 150\text{ }\mu\text{m}$ としたものの、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) は、その 90 重量 % 以上の粒子の平均粒子径を $10\sim 100\text{ }\mu\text{m}$ としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎 (体重 $2.5\sim 3.0\text{ kg}$) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パブライザー) にて組成物の投与量が、 8 mg/kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中サケカルシトニンを RIA 法により測定した。結果を表 2 に示す。

サケカルシトニンの粒子径が $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、また水難溶性でかつ水吸収性の基剤である CC と該ゲル形成性基剤である HPC の混合比が、重量比で $99:1\sim 65:35$ の範囲の場合に、粒子径が $65\text{ }\mu\text{m}$ (比較例 7 ~ 8) や、水難溶性でかつ水吸収性の基剤である CC と該ゲル形成性基剤である HPC の混合比が $50:50$ 、 $40:60$ (比較例 5 ~ 6) よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 2

各組成物投与後のサケカルシトニン血中濃度の時間変化
(pg/ml)

	CC	HPC	粒子径	15分	30分	60分	90分
実施例 3	95	5	2 μ m	200	176	120	40
実施例 4	90	10	2 μ m	180	140	110	40
比較例 5	50	50	2 μ m	45	25	20	20
比較例 6	40	60	2 μ m	30	35	20	15
比較例 7	95	5	15 μ m	100	80	65	40
比較例 8	90	10	15 μ m	85	70	40	30

注) 表中、CC及び HPCは重量比を示す。

参考例 1 ～ 6

鎮痛薬の一つである塩酸ブレンオルフィン（マクファールン・スマイス社製、英国、平均粒子径65 μ m）を乳鉢上ですりつぶし、その平均粒子径が20 μ m又は5 μ mとなるように調製し、すりつぶさないもの、並びに20 μ m又は5 μ mにすりつぶしたものそれぞれ4 mgに、ラクトース(DMV社製：Pharmatose)200mgを加え乳鉢中で混合し又は混合しないで、さらに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した。

これらの粉末組成物を白色在来種雄性家兎（体重 2.5～3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて、塩酸ブレンオルフィンまたは塩酸ブレンオルフィン+ラクトースの投与量が、1.6mg/kgまたは8 mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中塩酸ブレンオルフィンをHPLC法により測定した。結果を表3に示す。

塩酸ブレンオルフィンのみ、もしくはラクトースとの混合物を鼻腔内に投与した場合、塩酸ブレンオルフィンの粒子径はその吸収性

にあまり影響しないこと、また実施例 1 及び 2 との比較から本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 3

各組成物投与後の塩酸ブプレノルフィン血中濃度の時間変化
(ng/ml)

	組 成	BN投与量	粒子径	15分	30分	60分	90分
参考例 1	BNのみ	1.6mg/kg	5 μ m	1.4	0.8	0.4	0
参考例 2	BNのみ	1.6mg/kg	20 μ m	1.2	0.7	0.3	0
参考例 3	BNのみ	1.6mg/kg	65 μ m	1.2	0.6	0.3	0
参考例 4	BN+ラクトース +StMg	0.16mg/kg	5 μ m	0.2	0	0	0
参考例 5	BN+ラクトース +StMg	0.16mg/kg	20 μ m	0.1	0	0	0
参考例 6	BN+ラクトース +StMg	0.16mg/kg	65 μ m	0.1	0	0	0

注) BNは塩酸ブプレノルフィンを示す。StMgはステアリン酸マグネシウムを示す。

実施例 5 および比較例 9～16

鎮痛薬の一つであるジクロフェナクナトリウム（和光純薬工業社製）を平均粒子径が40, 15又は4 μ mとなるように篩過し、これらの20mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）180mgを加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）20mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、混合し粉末組成物を調製した。また比較の為、篩過されたジクロフェナクナトリウム（和光純薬工業社製）を20mgとり、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）200mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、ボールミル回転台上でガラス瓶内混合し粉末組成物を調製した。

このとき、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を63~150 μm としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を10~100 μm としたものをそれぞれ使用した。

ジクロフェナックナトリウムのみ2 mg（比較例9~11）、ジクロフェナックナトリウムと微結晶セルロースとヒドロキシプロピルセルロースとの混合物20mg（実施例5並びに比較例12及び13）、又はジクロフェナックナトリウムとヒドロキシプロピルセルロースの混合物20mg（比較例14~16）を、それぞれ白色在来種雄性家兎（体重2.5~3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：バブライザー）にて投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中ジクロフェナックナトリウム濃度をHPLC法により測定した。血中濃度の経時変化より算出したAUC（血中濃度時間曲線下面積）を表4に示す。

ジクロフェナックの粒子径が10 μm 以下であり且つ水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるHPCの混合比が、重量比で99:1~65:35の範囲の場合（実施例5）に、粒子径が10 μm よりも大きい場合（比較例12及び13）や、水吸収性でかつゲル形成性の基剤だけの場合（比較例14~16）や、基剤の無い場合（比較例9~11）よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。また、主薬だけの場合、その粒子径は吸収性にほとんど影響を与えないことが明らかである。

表 4

各組成物投与後のジクロフェナック血中濃度の時間変化より
算出したAUC($\mu\text{g}/\text{mL} \times \text{min}$)

	投与組成物	CC	HPC	粒子径	AUC
比較例 9	DFのみ			4 μm	18.5
比較例 10	DFのみ			15 μm	20.0
比較例 11	DFのみ			40 μm	19.8
実施例 5	DF, CC, HPC, StMg	90	10	4 μm	360.8
比較例 12	DF, CC, HPC, StMg	90	10	15 μm	164.8
比較例 13	DF, CC, HPC, StMg	90	10	40 μm	135.0
比較例 14	DF, HPC		100	4 μm	60.5
比較例 15	DF, HPC		100	15 μm	58.7
比較例 16	DF, HPC		100	40 μm	65.5

注) DFはジクロフェナックを、CCは微結晶セルロースを、HPCはヒドロキシプロピルセルロースを示す。表中、CC及びHPCの数字は基剤の重量比を示す。StMgはステアリン酸マグネシウムを示す。

実施例 6 および比較例 17～19

鎮痛薬の一つである塩酸ブプレノルフィン（マクファールン・スミス社製、英国、平均粒子径65 μm ）を乳鉢上ですりつぶし、その平均粒子径を5 μm となるようにし、すりつぶさないもの（比較例17）又はすりつぶしたもの（実施例6）4mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）180mgを加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）20mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した。また比較の為塩酸ブプレノルフィン（

マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$)を乳鉢上ですりつぶし、その平均粒子径を $5\mu\text{m}$ となるようにし、すりつぶしていないもの(比較例18)又はすりつぶしたもの(比較例19)4mgに、スチレンジビニルベンゼン共重合体樹脂(平均粒子径 $40\mu\text{m}$)200mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した。

このとき、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $63\sim 150\mu\text{m}$ としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $10\sim 100\mu\text{m}$ としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎(体重 $2.5\sim 3.0\text{kg}$)の鼻腔内に粉末投与器(帝人社製: バブライザー)にて組成物の投与量が、 8mg/kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中塩酸ブプレノルフィンをHPLC法により測定した。結果を表5に示す。

塩酸ブプレノルフィンの粒子径が $10\mu\text{m}$ 以下であり且つ、水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるHPCの混合比が重量比で99:1~65~35の範囲の場合(実施例6)に、粒子径が $65\mu\text{m}$ (比較例17)や、非極性吸着樹脂であるスチレンジビニルベンゼン共重合体樹脂を基剤とした場合(比較例18及び19)よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 5

各組成分投与後の塩酸ブレンオルフィン血中濃度の時間変化
(ng/ml)

	CC	HPC	粒子径	15分	30分	60分	90分
実施例 6	90	10	5 μ m	6.4	5.0	3.2	1.8
比較例 17	90	10	65 μ m	0.5	1.0	0.4	0.2
比較例 18			5 μ m	2.3	1.8	0.9	0.5
比較例 19			65 μ m	0.2	0.6	0.3	0.2

注) 表中、CC及び HPCは重量比を示す。

実施例 6 (薬物の粒子径 5 μ m) と比較例 17 (薬物の粒子径 65 μ m) とを比較した場合において、本発明の 2 種類の基剤を所定の比率で組合わせて使用した場合には薬物の吸収性が顕著に向上する。これに対して、比較例 18 (薬物の粒子径 5 μ m) と比較例 19 (薬物の粒子径 65 μ m) を比較した場合、本発明の 2 種類の基剤を使用しない場合には薬物の吸収性は有意に向上しない。このことから、薬物の吸収性の向上のためには、薬物の粒子径が 10 μ m 未満であるという条件と、本発明の 2 種類の基剤を所定の比率で組合わせて使用するという条件が同時に満たされなければならないことが明らかである。

実施例 7 および比較例 20

ペプチド・蛋白質性薬物の一つであるブタインスリン (シグマ社製、米国、平均粒子径 2 μ m) を 200mg に、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) 1800mg を加えハイスビードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) 200mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 1.6mg を加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した (実施例 7)。また比較の為ブタインスリン (シグマ社製、米国、平均粒

子径 $2\ \mu\text{m}$) を 200mg に、スチレンジビニルベンゼン共重合体樹脂 (平均粒子径 $40\ \mu\text{m}$) 2000mg を加えハイスピードミキサーで混合し、さらに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 1.6mg を加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した (比較例 20)。

このとき、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) は、その 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径を $63\sim 150\ \mu\text{m}$ としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) は、その 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径を $10\sim 100\ \mu\text{m}$ としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎 (体重 $2.5\sim 3.0\ \text{kg}$) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パブライザー) にて組成物の投与量が、 $8\ \text{mg/kg}$ となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中インスリンを市販の血中濃度測定キットにより測定した。結果を表 6 に示す。

インスリンの粒子径が $10\ \mu\text{m}$ 以下であり、また水難溶性でかつ水吸収性の基剤である CC と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤である HPC の混合比が、重量比で $99:1\sim 65\sim 35$ の範囲の場合 (実施例 7) に、基剤を非極性吸着樹脂であるスチレンジビニルベンゼン共重合体樹脂とした場合 (比較例 20) よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 6

各組成物投与後のインスリン血中濃度の時間変化
(mU/ml)

	粒子径	15分	30分	60分	90分
実施例 7	2 μ m	2.4	1.7	1.2	0.4
比較例 20	2 μ m	1.0	0.3	0.05	0.02

上記の結果から、粒子径が10 μ mの薬物を使用すれば当然に吸収性が向上するのではなく、粒子径が10 μ mの薬物を使用する場合の吸収性の向上は、本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤との組合せによりはじめて得られることが明らかである。

実施例 8 及び 9、比較例 21～24並びに参考例 7

鎮痛薬の一つである塩酸ブプレノルフィン（マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径65 μ m）を水溶液とした後凍結乾燥し、これを4 mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）180mgもしくは160mgを加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）20mgもしくは40mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した（実施例 8 及び 9）。

また比較の為塩酸ブプレノルフィン（マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径65 μ m）を水溶液とした後凍結乾燥し、これを4 mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）110mgもしくは80mgを加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）90mgもしくは120mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した（比較例 21 及び 22）。

さらに比較の為、塩酸ブプレノルフィン（マクファーラン・スミ

ス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$)をそのまま4mgとり、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)180mgもしくは160mgを加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H)20mgもしくは40mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した(比較例23及び24)。

また参考例として、塩酸ブプレノルフィン(マクファーラン・スミス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$)4mgと微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)180mgを20mLの精製水に50mLのビーカー中で溶解、懸濁させ、これを凍結乾燥し、この凍結乾燥物に、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H)20mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した(参考例7)。

このとき、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $63\sim 150\mu\text{m}$ としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $10\sim 100\mu\text{m}$ としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎(体重 $2.5\sim 3.0\text{kg}$)の鼻腔内に粉末投与器(帝人社製: パブライザー)にて組成物の投与量が、 8mg/kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中塩酸ブプレノルフィンをHPLC法により測定した。結果を表7に示す。

塩酸ブプレノルフィンを凍結乾燥させることにより、また水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるHPCの混合比が、重量比で99:1~65:35の範囲の場合(実施例8及び9)に、凍結乾燥しない場合(比較例23及び24)や

、水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤である HPCの混合比が55：45、40：60（比較例21及び22）や、水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと一緒に凍結乾燥させた場合（参考例7）よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 7

各組成物投与後の塩酸ブレンロフィン血中濃度の時間変化
(ng/ml)

	CC	HPC	凍結乾燥	15分	30分	60分	90分
実施例 8	90	10	実 施	12.7	6.2	5.0	3.2
実施例 9	80	20	実 施	10.8	7.0	4.5	2.6
比較例21	55	45	実 施	1.5	1.2	1.0	0.6
比較例22	40	60	実 施	1.2	1.1	1.2	0.8
比較例23	90	10	未実施	0.5	1.0	0.4	0.2
比較例24	80	20	未実施	0.1	0.5	0.1	0
参考例 7	90	10	実 施	4.5	2.3	1.4	0.6

注）表中、CC及び HPCは重量比を示す。

実施例10及び11、比較例25～28並びに参考例 8

ステロイド薬物の一つであるプロピオン酸ベクロメタゾン（Sicor社製、米国、平均粒子径6 μ m）を水溶液とした後凍結乾燥し、これを5mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）160mgもしくは140mgを加えハイスピードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）40mgもしくは60mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した（実施例10及び11）。

また比較の為プロピオン酸ベクロメタゾン(Sicor社製、米国、平均粒子径 $6 \mu\text{m}$) を水溶液とした後凍結乾燥し、 5mg に、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101) 100mg もしくは 40mg を加えハイスピードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H) 100mg もしくは 160mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16mg を加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した(比較例25及び26)。

さらに比較の為、プロピオン酸ベクロメタゾン(Sicor社製、米国、平均粒子径 $6 \mu\text{m}$) をそのまま 5mg とり、これに微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101) 160mg もしくは 140mg を加えハイスピードミキサーで混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H) 40mg もしくは 60mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16mg を加え、クロスロータリーミキサーで混合し粉末組成物を調製した(比較例27及び28)。

また追加参考例として、プロピオン酸ベクロメタゾン(Sicor社製、米国、平均粒子径 $6 \mu\text{m}$) 5mg と微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101) 160mg を 20mL の精製水に 50mL のビーカー中で溶解、懸濁させ、これを凍結乾燥し、この凍結乾燥物に、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H) 40mg と滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16mg を加え、ハイスピードミキサーで混合し粉末組成物を調製した(参考例8)。

このとき、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $63 \sim 150 \mu\text{m}$ としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $10 \sim 100 \mu\text{m}$ としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎(体重 $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$)の鼻

腔内に粉末投与器（帝人社製：バブライザー）にて組成物の投与量が、8 mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中プロピオン酸ベクロメタゾンをRIA法により測定した。結果を表8に示す。

プロピオン酸ベクロメタゾンを凍結乾燥させることにより、且つ、水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるHPCの混合比が重量比で99:1～65:35の範囲の場合（実施例10及び11）に、凍結乾燥しない場合（比較例27及び28）や、水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるHPCの混合比が50:50、20:80（比較例25及び26）や水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと一緒に凍結乾燥させた場合（参考例8）よりも高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 8

各組成物投与後のプロピオン酸ベクロメタゾン血中濃度の時間変化 (pg/ml)

	CC	HPC	凍結乾燥	15分	30分	60分	90分
実施例10	80	20	実施	40	34	24	8
実施例11	70	30	実施	36	28	20	12
比較例25	50	50	実施	5	3	2	2
比較例26	20	80	実施	3	4	2	2
比較例27	80	20	未実施	25	20	12	8
比較例28	70	30	未実施	20	22	18	12
参考例8	80	20	実施	28	16	10	3

注) 表中、CC及びHPCは重量比を示す。

参考例9及び実施例12～17

鎮痛薬の一つである塩酸ブプレノルフィン（マクファールン・ミス社製、英国、平均粒子径 $65\mu\text{m}$ ）を水溶液とした後凍結乾燥する際、 10°C での一次乾燥の時間を0, 2, 4, 6, 8, 10, 20時間とし、それぞれ凍結乾燥した。これらの4mgに、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）180mgを加え乳鉢中で混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）20mgと滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、乳鉢中で混合し粉末組成物を調製した。

このとき、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $63\sim 150\mu\text{m}$ としたもの、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を $10\sim 100\mu\text{m}$ としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兔（体重 $2.5\sim 3.0\text{kg}$ ）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて組成物の投与量が、 8mg/kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中塩酸ブプレノルフィンをHPLC法により測定した。結果を表9に示す。

塩酸ブプレノルフィンを凍結乾燥させ、また水難溶性でかつ水吸収性の基剤であるCCと該水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるHPCの混合比が重量比で99:1 \sim 65:35の範囲の場合としたとき、該凍結乾燥の一次乾燥時間に依存し薬物の吸収性が変化すること、および一次乾燥時間が6 \sim 10時間の範囲で調整された本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 9

各組成物投与後の塩酸ブプレノルフィン血中濃度の時間変化
(ng/ml)

	一次乾燥時間	15分	30分	60分	90分
参考例 9	0	2.7	1.2	0.5	0.2
実施例 12	2	10.8	7.0	4.5	2.6
実施例 13	4	12.7	6.2	5.0	3.2
実施例 14	6	14.2	11.1	8.2	4.8
実施例 15	8	13.5	11.0	8.4	4.2
実施例 16	10	14.1	10.2	8.1	4.0
実施例 17	20	6.8	4.0	3.4	2.6

請 求 の 範 囲

1. (1) 粒子径が $10\mu\text{m}$ 未満である薬物、(2) 水吸収性でかつ水難溶性の基剤、及び(3) 水吸収性でかつゲル形成性の基剤を含んで成り、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の混合比が、重量比で99:1~65:35の範囲である粉末状経鼻投与用組成物。

2. 該薬物の粒子径が $0.5\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 未満である請求項1に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

3. 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロース、 α -セルロース、デキストラン、キチン、及びキトサンからなる群から選ばれる1ないし2以上である請求項1または2に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

4. 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、架橋デンプンもしくはセルロースの低級アルキルエーテルである請求項1~3のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

5. 該セルロースの低級アルキルエーテルが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びカルボキシメチルセルロースカルシウムからなる群から選ばれる1ないし2以上のセルロースの低級アルキルエーテルである請求項1~4のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

6. 粉砕及び篩過により、該薬物の粒子径を $10\mu\text{m}$ 未満とすることを特徴とする請求項1~5のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

7. 噴霧乾燥により、該薬物の粒子径を $10\mu\text{m}$ 未満とすることを特徴とする請求項1~5のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用

組成物。

8. 凍結乾燥により、該薬物の粒子径を $10\mu\text{m}$ 未満とすることを特徴とする請求項1～5のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

9. (1) 凍結乾燥した薬物、(2) 水難溶性でかつ水吸収性の基剤、及び(3) 水吸収性でかつゲル形成性の基剤を含んで成り、該水難溶性でかつ水吸収性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の混合比が、重量比で99:1～65:35の範囲である粉末状経鼻投与用組成物。

10. 該凍結乾燥した薬物が非ペプチド・蛋白質性薬物であることを特徴とする請求項9に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

11. 該水難溶性でかつ水吸収性の基剤が、結晶セルロース、 α -セルロース、デキストラン、キチン、及びキトサンからなる群から選ばれる1ないし2以上である請求項9または10に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

12. 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、架橋デンプンもしくはセルロースの低級アルキルエーテルである請求項9～11のいずれか一項に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

13. 該セルロースの低級アルキルエーテルが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩及びカルボキシメチルセルロースのカルシウム塩からなる群から選ばれる1ないし2以上のセルロースの低級アルキルエーテルである請求項12に記載の粉末状経鼻投与用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K9/14, A61K47/36, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K9/14, A61K47/36, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 10-59841, A (Teijin Limited), 03 March, 1998 (03.03.98), Especially, Claims and Examples, (Family: none)	1-13
Y	JP, 9-291025, A (Teijin Limited), 11 November, 1997 (11.11.97), Especially, Claims and Examples, & EP, 496307, A1 & WO, 92/12713, A1	1-13
Y	JP, 6-504539, A (NIPPON GLAXO LTD., Group Limited), 26 May, 1994 (26.05.94), Especially, Claims and page 3, upper right column, lines 5-14 & EP, 496307, A1 & WO, 92/12713, A1	1-13
Y	JP, 10-114645, A (FUJI CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 06 May, 1998 (06.05.98), Especially, Claims and page 3, right column, lines 2-9 & GB, 2322077, A & US, 5948749, A	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 November, 1999 (12.11.99)Date of mailing of the international search report
24 November, 1999 (24.11.99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K9/14, A61K47/36, A61K47/38		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K9/14, A61K47/36, A61K47/38		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 10-59841, A (帝人株式会社), 3. 3月. 1998 (03. 03. 98), 特に特許請求の範囲及び実施例 (ファミリーなし)	1-13
Y	J P, 9-291025, A (帝人株式会社), 11. 11月. 1997 (11. 11. 97), 特に特許請求の範囲及び実施例 & EP, 496307, A1 & WO, 92/12713, A1	1-13
Y	J P, 6-504539, A (グラクソ、グループ リミテッド), 26. 5月. 1994 (26. 05. 94), 特に特許請求の範囲及び第3頁右上欄第5~14行 & EP, 496307, A1 & WO, 92/12713, A1	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 12. 11. 99		国際調査報告の発送日 24.11.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 10-114645, A (株式会社富士薬品), 6. 5月. 1998 (06. 05. 98), 特に特許請求の範囲及び第3頁右 欄第2～9行 & GB, 2322077, A & US, 594 8749, A	1-13